

ヒト組織中のダイオキシン類同族体濃度推定のための
生理学的薬物動力学モデルの構築と検証

田中孝幸 a)、丸山若重 a)、中井里史 a)、吉田喜久雄 a),b)、中西準子 a),b)

1. 背景/目的 ダイオキシン類のリスク評価を行う際、直接的・間接的に毒性影響に関わると考えられる特定の組織中濃度を把握する必要がある。ヒトでは 2,3,7,8-TCDD 以外に組織中の濃度予測を行った研究例はない。そこで、本研究では生理学的薬物動態(PBPK)モデルに基づき、日本人が食物を介して摂取したダイオキシン類の体内負荷量を PCDD/Fs 17 種、Co-PCBs 12 種について congener(同族体)別・組織別に経年的に予測することを目的とする。

2. 各種設定/方法 モデルは成人男性を仮定した 9 コンパートメントモデル(図 1)とし、各組織でのダイオキシン収支は全て一次速度過程に従うものとした。モデルに必要なパラメータのうち、物理化学的・生物学的・生理学的パラメータは文献より引用あるいは補正して用い、PCDD/Fs と non-ortho Co-PCBs 3 種の組織/血液分配係数 R_i は日本人の組織中実測濃度¹⁾より

$$R_i = \frac{\text{組織中濃度}}{\text{血液中濃度}} \quad (\text{組織重量あたり濃度})$$

として算出した。残る Co-PCBs は分子構造パラメータおよび組織中脂肪含有率より決定される計算式²⁾を用いて算出した。食物摂取条件は、国民栄養調査およびトータルダイエツトスタディ³⁾をもとに日本人のダイオキシン類摂取パターンを設定し、体内各組織のダイオキシン類収支に定常状態とした組織中負荷量を計算し、その結果から、脂肪組織中濃度を 1 としたときの組織間濃度比が実測値と一致するよう R_i の修正を行った。トータルダイエツトスタディデータの存在する 1977 年より経年予測を行うため、同年の母乳中濃度データをもとに初期体内負荷量を設定、非定常状態計算プログラムで 22 年間の組織中負荷量を予測した。

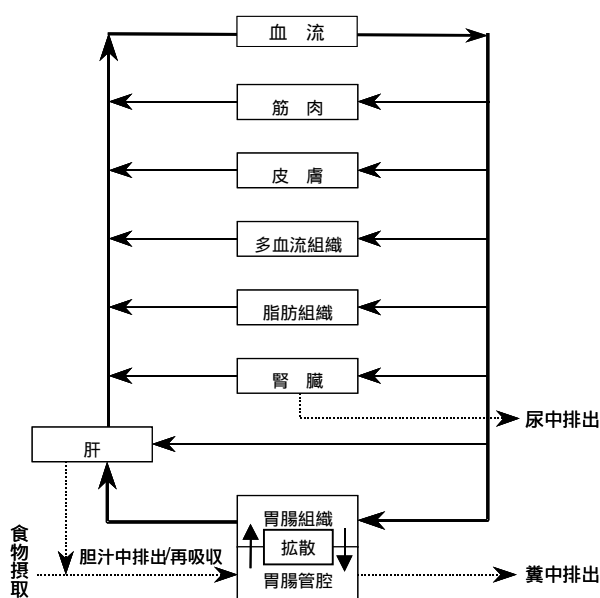


図 1. ヒト生体のモデル構成

3. 結果と考察 9 コンパートメントのうち、代謝・排泄に関わる肝臓・腎臓、蓄積量の大きい脂肪組織・筋肉、各組織への輸送媒体として体内負荷量の基準となる血液の計 5 組織について経年的な予測結果を示し、1998 年時点(予測開始 22 年後)の予測値と同年および前年の実測値^{4),5)}を比較した(図 2 に肝臓の例を示す)。半数以上の congeners で実測値の範囲と一致する予測結果が得られ、2,3,7,8-TCDD の

Development and validation of physiologically based pharmacokinetic model to estimate the concentrations of dioxin-like compounds in human tissues. Takayuki TANAKA^{a)}, Wakae MARUYAMA^{a)}, Satoshi NAKAI^{a)}, Kikuo YOSHIDA^{a),b)} and Junko NAKANISHI^{a),b)}:

a). Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University 79-7 Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa 240-8501, Tel 045-339-4377, Fax 045-339-4373

b). Reserch Center For Chemical Risk Management, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology 16-1 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki, 305-8569, Tel 0298-61-8257

場合、肝 0.075、脂肪組織 1.79、腎 0.028、筋肉 0.082、血液 0.0078(いずれも pg/組織 g)であった。いくつかの congeners では一部あるいは全部の組織で予測値が実測値の範囲からはずれた。毒性等量(TEQ)換算で見た場合、寄与率が高いのは 2,3,4,7,8- PeCDF と 3,3',4,4',5-PeCB であった(図 3)。これらについて予測結果の変動に關与する各要素の感度解析を行った結果、感度の高いパラメータ(物質のヘンリー一定数、組織/血液分配係数、体内負荷量初期値)で過大・過小

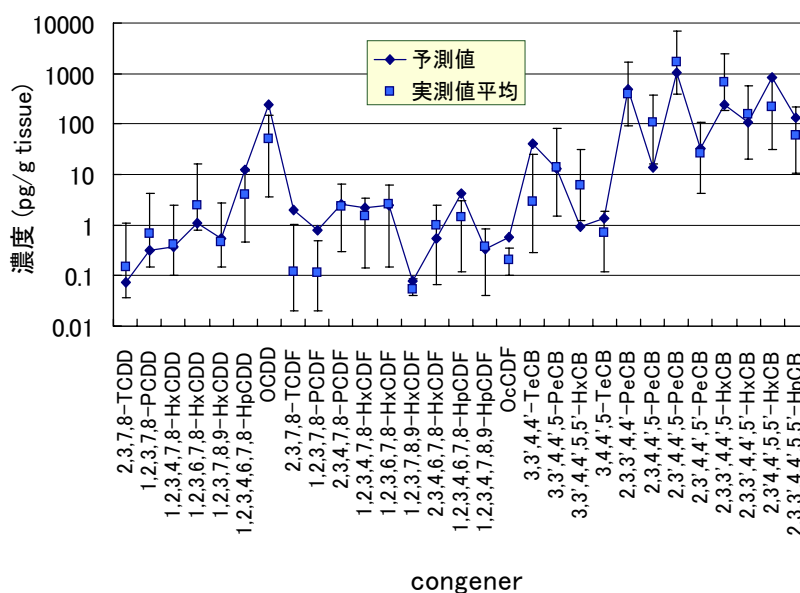


図2. 1998年肝中濃度の予測値と実測値の比較

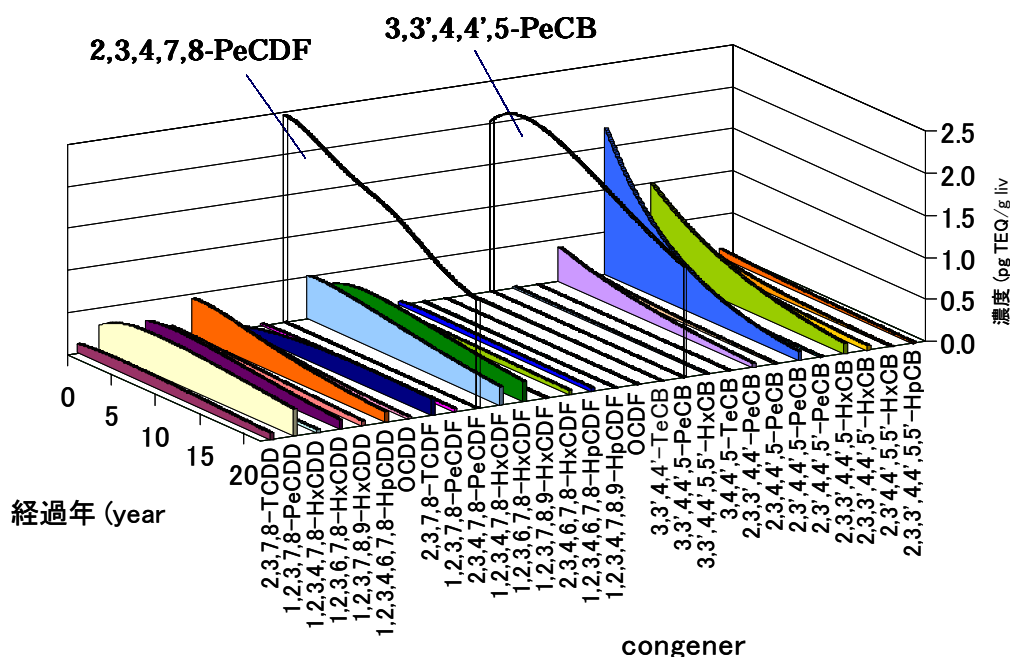


図 3. 肝中予測濃度(TEQ)の経年変化

設定の可能性が考えられた。これらのパラメータ設定に關して必要な情報が少なく、今後、情報収集を含めパラメータの再検討を行い、予測結果の信頼性向上をはかる必要がある。

参考文献

- 1) . T.Iida et al., *Chemosphere*.38(12),2767-2774(1999)
- 2) . F.M.Parham et al., *Toxicol.Appl.Phar-macol*.144,340-347(1997)
- 3) . 平成 10 年度厚生科学研究 一日摂取量調査(トータルダイエツトスタディ)
- 4) . 平成 10 年度環境庁委託 人のダイオキシン類蓄積状況等調査結果報告書
- 5) . 平成 9 年度厚生科学研究総括研究報告書 ダイオキシン類の人体曝露に關する研究